Aus der Chirurgischen Universitätsklinik Tübingen
Geschäftsführender Direktor: Professor Dr. H.-E. Hoffmeister

MORPHOLOGISCHE UND AUTORADIOGRAPHISCHE BEFUNDE NACH ILEORECTALER ANASTOMOSE

EINE TIEREXPERIMENTELLE STUDIE

Inaugural-Dissertation
zur Erlangung des Doktorgrades
der Medizin

der Medizinischen Fakultät
(Klinische Medizin)
der Eberhard-Karls-Universität
Tübingen

vorgelegt von
KARL MARTIN BREITFELDER
aus Stuttgart

1987

OHIO
LIBRARY

Digitized by the Internet Archive
in 2026

https://archive.org/details/IA41543904_0084

Aus der Chirurgischen Universitätsklinik Tübingen
Geschäftsführender Direktor: Professor Dr. H.-E. Hoffmeister

MORPHOLOGISCHE UND AUTORADIOGRAPHISCHE BEFUNDE NACH ILEORECTALER ANASTOMOSE

EINE TIEREXPERIMENTELLE STUDIE

Inaugural-Dissertation
zur Erlangung des Doktorgrades
der Medizin

der Medizinischen Fakultät
(Klinische Medizin)
der Eberhard-Karls-Universität
Tübingen

vorgelegt von
KARL MARTIN BREITFELDER
aus Stuttgart

1987

Dekan:	Professor Dr. J. Dichgans
1. Berichterstatter:	Professor Dr. W. Heitland
2. Berichterstatter:	Privatdozent Dr. V. Bürkle

M e i n e n E l t e r n

INHALTSÜBERSICHT

1. EINLEITUNG.....1
2. MATERIAL UND METHODEN.....4
2.1. Untersuchungsmaterial.....4
2.1.1. Tiere und Haltung.....4
2.1.2. Chirurgisches Instrumentarium.....4
2.1.3. Nahtmaterial.....4
2.1.4. Chemikalien und Pharmaka.....5
2.1.4.1. Narkose.....5
2.1.4.2. Haut- und Wunddesinfektion.....5
2.1.4.3. Autoradiographische Markierung.5
2.1.4.4. Photoemulsion zur Autoradiographie.....5
2.1.4.5. Färbungschemikalien.....6
2.2. Untersuchungsmethoden.....6
2.2.1. Gruppeneinteilung.....6
2.2.2. Kontrollgruppen 6
2.2.3. Narkose.....7
2.2.4. Operationen.....7
2.2.4.1. Colektomie mit ileorectaler Anastomose.....7
2.2.4.2. Schein - Operation.....9
2.2.5. Tritium-Thymidin-Applikation.....9
2.2.6. Probenentnahme.....1o
2.2.7. Autoradiographie.....11
2.2.7.1. Autoradiographische Technik...11
2.2.7.1.1.Herstellung der präparate.....11
2.2.7.1.2.Dipping-Methode.....12
2.2.7.1.3.Exposition.....13
2.2.7.1.4.Entwicklung, Fixierung.....14
2.2.7.1.5.Färbung.....14
2.2.7.2. Auswertung der Autoradiogramme.....15
2.2.8. Histologie.....15
2.2.8.1. Färbeverfahren.....15
2.2.8.2. Auswertung.....17
2.2.8.2.1. Allgemeine Befundung.....17

2.2.8.2.2.Morphometrie.....17
3. ERGEBNISSE.....18
3.1. Makroskopische Befunde.....18
3.2. Histologische Befunde.....19
3.2.1. Befunde an den Ileumpräparaten.....19
3.2.2. Befunde am Rectumstumpf.....2o
3.3. Morphometrische Befunde.....21
3.3.1. Befunde am Ileum.....21
3.3.2. Befunde am Rectumstumpf.....26
3.4. Autoradiographische Befunde.....29
4. DISKUSSION.....38
5. ZUSAMMENFASSUNG.....51
6. LITERATURVERZEICHNIS.....53
7. LEBENSLAUF.....58

1. EINLEITUNG

Die subtotale Colektomie mit ileorectaler Anastomose wird vornehmlich zur operativen Therapie der Colitis ulcerosa, der familiären Polyposis intestini, sowie des Dickdarmkarzinoms, speziell wenn dieses mit weiteren polypoiden Läsionen assoziiert ist, durchgeführt. Als weitere Indikationen wären zu nennen der Morbus Hirschsprung, der Morbus Crohn, das toxische Megacolon, sowie in seltenen, ausgeprägten Fällen die Diverticulose.

Besonders bei der Behandlung der Colitis ulcerosa, sowie der familiären Polyposis aber bestehen bis heute Kontroversen darüber, ob es gerechtfertigt ist, mit dem Restrectum einen potentiellen Herd für das Wiederaufflackern der Grundkrankheit oder gar der malignen Degeneration zu belassen, oder ob dieses Risiko es erfordert, dem Patienten ein Ileostoma mit entsprechend verminderter Lebensqualität zuzumuten.

AYLETT (3) machte 1971 in diesem Zusammenhang die interessante Beobachtung, dass bei seinen Colitis-Ulcerosa-Patienten nach totaler Colektomie und ileorectaler Anastomose häufig eine Besserung des Rectalbefundes eintritt. Prä- und postoperative Biopsien vergleichend wird eine Normalisierung der Rectummucosa mit Auflösung der submucösen Infiltrate und Verschwinden der Kryptenabszesse beschrieben.
Diese Entwicklung findet aber erst nach Anlegen einer ileorectalen Anastomose statt.
"Falls das Rectum durch ein Ileostoma isoliert bleibt, um das Abklingen der inflammatorischen Veränderungen

abzuwarten, bleibt die Mucosa mit einer "Mucopus"schicht bedeckt, solange die Darmpassage nicht wiederhergestellt ist, tritt keine Heilung auf." (3)

Über ähnliche Erfahrungen berichtet PARIS 1974 (22). Auch bei seinen Colitis-Ulcerosa-Patienten kam es zu einer Befundbesserung am Rectum nach Ileorectostomie. WATTS & HUGHES (1970) (29) hingegen fanden bei 2/3 ihrer Patienten eine weiterhin aktive Erkrankung des Rectums nach ileorectaler Anastomose.

Ein interessantes Phänomen bei der Behandlung der familiären Polyposis coli durch die Colektomie mit ileorectaler Anastomose ist die spontane Regression adenomatöser Polypen im Rectum, erstmals beschrieben 1957 durch HUBBARD (13). Über weitere Fälle dieses bislang ungeklärten Phänomens berichteten in der Folgezeit COLE, McKALEN, POWELL 1961 (8), LOCALIO 1962 (14), SHEPHERD 1971 (27).
Sowohl bei der Therapie der Colitis ulcerosa als auch der familiären Polyposis coli wird also diskutiert, dass das Anlegen eines Ileorectostomas per se die Grundkrankheit im Positiven zu beeinflussen vermag, ohne dass dies aber hinreichend erklärt werden könnte.

Ebenfalls bislang unvollständig erklärt ist die Tatsache, dass nach ileorectaler Anastomose der Wasserverlust um die Hälfte, der Salzverlust gar um 2/3 geringer ist, als nach Anlegen eines Ileostomas (36). Die nach Ileostoma beobachtbare chronische subklinisch hypotone Dehydratation tritt nach ileorectaler Anastomose nicht auf.

Bisherige tierexperimentelle Studien über die ileorectale Anastomose beschäftigten sich nahezu aus-

schliesslich um Folgeveränderungen bzw. adaptative Prozesse am Dünndarm.

WILLIAMSON (33) et al. fand 1980 eine dreimal höhere Azoxymethan-induzierte Tumorrate am Rectumstumpf nach Ileorectostomie im Vergleich zu nichtoperierten Kontrollen.
Weitere Befunde,bzw. Untersuchungen etwaiger Veränderungen am Rectumstumpf nach ileorectaler Anastomose liegen unseres Wissens nicht vor.

Die vorliegende Arbeit hat zur Aufgabe, im Tierversuch den Einfluss der Ileorectostomie auf Morphologie und zellkinetisches Verhalten sowohl des Restrectums als auch des Ileums durch die Methoden der einfachen histologischen Begutachtung, der Morphometrie sowie der quantitativen Autoradiographie zu untersuchen und den Verlauf etwaiger Veränderungen über die Zeit zu bestimmen. Versucht wird damit eine möglichst geschlossene Darstellung der Prozesse, die unabhängig von Primärerkrankungen am Darm nach Anlegen einer ileorectalen Anastomose ablaufen, um eventuell Hinweise für eine Einordnung beobachteter klinischer Phänomene zu erhalten.

2. M A T E R I A L U N D M E T H O D E N

2.1. Untersuchungsmaterial

2.1.1.Tiere und Haltung

Die Versuche wurden an insgesmt 69 männlichen Wistar-Ratten der Firma Karl Thomae GmbH Versuchstierkunde und -zucht, 7950 Biberach/Riss mit einem mittleren Gewicht von 200 - 250 g zu Versuchsbeginn durchgeführt.

Die Tiere wurden in Magalon-Plastik-Käfigen zu dritt gehalten. Die Raumtemperatur betrug durchschnittlich 20 bis 23°C.
Wasser und als Futter Altromin-Standard-Diät 1324 der Firma Altromin GmbH und Co.KG., 4937 Lage, Langestr. 42 wurde während des gesamten Versuchsablaufes ad libitum gewährt.

2.1.2. Chirurgisches Instrumentarium

Alle Eingriffe wurden mit einem handelsüblichen mikrochirurgischem Instrumentarium der Fa. Link durchgeführt.

2.1.3. Nahtmaterial

Seide 3 - 0 der Fa.Dr.Hammer & Co.GmbH.,Hamburg
Best.Nr.B402
zur Unterbindung grösserer Gefässe

Vicryl 5 - o der Fa.Ethicon GmbH.,2ooo Norderstedt,
Bestellnr. V 925 H
zur Darmnaht und Unterbindung kleiner Gefässe
Vicryl 4 - o der Fa. Ethicon GmbH.,2ooo Norderstedt,
Bestellnr. V 799
zur Bauchwandnaht
Vitalene 3 - o der Firma Dr.Hammer & Co.GmbH., Hamburg
Bestellnr. DSM 19 V 2
zur Hautnaht.

2.1.4. Chemikalien und Pharmaka

2.1.4.1. Narkose:

Als Narkotikum wurde ausschliesslich Aether der Firma Höchst Ag., Vertrieb Asid Bonz und Sohn GmbH., Böblingen verwendet.

2.1.4.2. Haut- und Wunddesinfektion:

Kodan-Tinktur-Forte Art.Nr. 1oo4o 1843, Fa. Schülke und Mayer GmbH., 2ooo Norderstedt/Hamburg.

2.1.4.3. Autoradiographische Markierung:

Thymidin (6-3 H), spezifische Aktivität 15,1 Ci/mmol, New England Nuclear Boston/Mass.; Art.Nr. NET 355

2.1.4.4. Photoemulsion zur Autoradiographie:

N.R.E. k 5 (Ilford) der Fa.Ilford limited Basildon/Essex

2.1.4.5. Färbungschemikalien:

Sämtliche Chemikalien zur Fixierung, Färbung, Entwicklung der autoradfographischen und histologischen Proben bezogen wir von der Fa. Merck.

2.2. Untersuchungsmethoden

2.2.1. Gruppeneinteilung:

Um den Verlauf der morphologischen und zellkinetischen Veränderungen am Rattendarm nach Colektomie mit ileorectaler Anastomose untersuchen zu können, bildeten wir 3 Versuchsgruppen mit je 15 Tieren.
An allen Tieren der drei Versuchsgruppen wurde die ileorectale Anastomose durchgeführt.
Die Relaparatomie mit Probeentnahme erfolgte nach drei unterschiedlich langen postoperativen Beobachtungsintervallen.
Eine Versuchsgruppe ist durch ein bestimmtes postoperatives Beobachtungsintervall bis zur Probeentnahme definiert.
Dabei entspricht:

Gruppe I	:	Probenentnahme	6	Wochen	p.o.
Gruppe II	:	"	12	"	"
Gruppe III	:	"	24	"	"

2.2.2. Kontrollgruppen

Als Kontrollen dienten 24 Tiere desselben Stammes, die unter den gleichen Bedingungen gehalten wurden, wie die Tiere der Versuchsgruppen.

Bei der Hälfte der Kontrolltiere führten wir eine Scheinoperation mit Durchtrennung und Reanastomosierung des Darmes durch. (Gruppen S I - III)
Die restlichen 12 Tiere blieben als Kontrollen ohne jegliche Operation. (Gruppen K I - III)

Die (Re)-Laparatomie zur Probeentnahme erfolgte jeweils wieder in Gruppen nach 6 , 12 und 24 -wöchigen Beobachtungsintervallen.

2.2.3. Narkose

Sämtliche Eingriffe (Colektomie, Relap. und Probenentnahme, i.p.-Injektion von H_3-Thymidin, einschliesslich dem Töten der Tiere) wurden unter Äthernarkose durchgeführt.

Intraoperativ sorgte eine mit in Äther getränkten Mulltupfern gefüllte Metallhülse für ausreichend konstante Ätherzufuhr. Der Kopf des Tieres lag dabei an dem offenen Ende der Metallhülse, am geschlossenen Ende befand sich eine kleine Öffnung über die jederzeit Äther mittels einer Kanüle nachgefüllt werden konnte.

2.2.4. Operationen

2.2.4.1. Colektomie mit ileorectaler Anastomose

Die Tiere wurden zunächst in einer Ätherglocke vornarkotisiert. Es konnte dann das Fell am Bauch rasiert und die Tiere in Rückenlage auf ein kleines OP-Tischchen gelagert werden, an dem sich eine Halterung für die oben erwähnte Metallhülse zur weiteren Ätherzufuhr befand.

Nach Desinfektion des Abdomens mit Kodanspray wurde ein

medianer Hautschnitt von der Symphyse zum Xiphoid gelegt, die Haut mobilisiert und die Bauchhöhle anschliessend entlang der Linea alba eröffnet. Wir stellten uns dann zunächst das gesamte Colon dar. Die zu verbleibenden Dünndarmschlingen wurden mittels in physiologischer Kochsalzlösung getränkten Mulltupfern abgedeckt, um sie vor Austrocknung zu bewahren.

Jetzt wurde das gesamte Colon einschliesslich Caecum von proximal beginnend freipräpariert.
Die Ablösung vom Mesenterium erfolgte stumpf mit der Schere.
Sämtliche zu- und abführenden ernährenden Gefässe und Arkaden wurden unterbunden.

Der zu verbleibende Rectumstumpf wurde mittels eines rectal eingeführten Plastikstäbchens auf exakt 5 cm ab ano abgemessen, der Dickdarm dann hier, sowie unmittelbar oral des Caecums mit der Schere abgesetzt und entnommen. Falls erforderlich wurde der Darminhalt vor der Eröffnung des Darmes durch manuelle Massage von der Schnittstelle abgeschoben.
Ileum- und Rectumstumpf wurden nun torsionsfrei aneinander gelagert.

Die Anastomosierung erfolgte durch eine einreihige invertierende Allschichtennaht.
Zunächst wurden mesenterial und antimesenterial zwei Haltefäden gelegt und mittels zweier Klemmen fixiert. Hinterwand und anschliessend Vorderwand wurden mit jeweils 3 Nähten versorgt, abschliessend erfolgte das Knoten der Haltefäden.

Nach ausgiebiger Spülung der Bauchhöhle mit physiologischer Kochsalzlösung erfolgte der Bauchdeckenverschluss zweischichtig mittels Einzelknopfnähten.

Die gesamte Operation dauerte im Mittel 75 Minuten.

2.2.4.2. Schein - Operation

An insgesamt 12 Kontrolltieren wurde eine Schein-Operation durchgeführt. Unter identischen Bedingungen wurden die Tiere laparotomiert, das terminale Ileum o,5 cm oral des ileocoecalen Übergangs einfach durchgetrennt und sofort wieder in oben beschriebener Weise reanastomosiert.

Der Bauchdeckenverschluss erfolgte wiederum zweischichtig nach Spülung mit physiologischer Kochsalzlösung.

Dieser Eingriff dauerte im Mittel 35 Minuten.

2.2.5. Tritium - Thymidin - Applikation

Die H_3 - Thymidin - Applikation erfolgte in leichter Aethernarkose.
Die Tiere wurden zunächst gewogen, um die zu verabreichende Dosis exakt berechnen zu können.
Wir verabreichten jeweils 1 Microcurie pro Gramm Körpergewicht H_3Thymidin in wässriger Lösung durch intraperitoneale Injektion.

Die Injektion erfolgte bei allen Tieren zwischen 15 und 18 Uhr um etwaige tageszeitliche Schwankungen der Mitoseaktivität weitgehend auszuschliessen (CHANG 1971 (7)).

2.2.6. Probenentnahme

Genau 55 Minuten post injectionem wurde nach erneuter Narkotisierung das Abdomen der Tiere wiederum durch einen Medianschnitt eröffnet und die zu entnehmenden Darmabschnitte dargestellt.

Die Proben konnten somit exakt 6o Minuten nach 3 - H - Thymidin-Applikation entnommen werden. Die Expositionszeit gegenüber dem radioaktiv markierten Prekusor betrug damit genau 1 Stunde. Die Tiere wurden durch Entbluten im Ätherrausch getötet.

Folgende Proben wurden entnommen:

-- Tiere der Versuchsgruppen

Es gelangten jeweils zwei Darmabschnitte pro Tier zur Untersuchung

1. Ein zwei cm langes Ileumsegment entnommen genau 6 cm oral der Anastomose
2. der gesamte Rectumstumpf einschliesslich des Anastomosenbereichs.

-- Tiere der Kontrollgruppen

Es wurden ebenfalls 2 Proben an mit den Entnahmestellen der Versuchsgruppentiere korrespondierenden Darmabschnitten entnommen.

1. ein 2 cm langes Ileumpräparat 6 cm vom Ileocoecale Übergang entfernt.
2. gesamter Rectumstumpf ab 5 cm ab ano.

Alle Präparate wurden in Längsrichtung aufgeschnitten, mit Stecknadeln auf einen Streifen Kartonpappe gespannt und nach orientierender makroskopischer Beurteilung in auf ph 7 gepufferte 3,5 %ige Formalinlösung verbracht.

2.2.7. Autoradiographie

2.2.7.1. Autoradiographische Technik

2.2.7.1.1. Herstellung der Präparate

Die in Formalin fixierten Explantate wurden zunächst über eine Alkohol - Toluol - Reihe entwässert und anschliessend in Paraplast eingebettet.

Die bei der Autoradiographie verwendeten Objektträger haben wir in konzentrierter Chromschwefelsäure gereinigt und anschliessend mit Chromalaungelatine in folgender Weise beschichtet:
5oo mg Gelatine und 5o mg Chromalaun (Kaliumchrom-(III) - Sulfat. 12 H_2O) werden in 1oo ml Ampuwa gelöst, die gereinigten Objektträger eingetaucht und dann bei 6o°C getrocknet.

Der resultierende Chromalaungelatinefilm sorgt zum einen für eine bessere Haftung der Photoemulsion und der Schnitte, zum anderen wird die Rückstrahlung vom Objektträgerglas und damit der "Background" reduziert (GAHAN 1972 (1o)).

Von den eingebetteten Präparaten werden am Microtom (Reichert-Jung) ca 3 Micrometer dicke Schnitte angefertigt, auf die beschichteten Objektträger verbracht und anschliessend über eine absteigende Xylol-Alkohol-Reihe (Xylol, Äthanol 1oo %, 96 %, 7o &, Aqua dest.) entparaffiniert.

2.2.7.1.2. Dipping - Methode

Alle jetzt folgenden Arbeitsschritte bis einschliesslich der Fixierung des belichteten Films müssen in der Dunkelkammer bei Rotlicht (15 Watt) mit Sicherheitsfilter 902 S (Ilford) durchgeführt werden, um eine unkontrollierte Untergrundbildung zu vermeiden.

Die Photoemulsion besteht aus Silberbromidkristallen, die in Gelatine als Trägersubstanz eingebettet sind. (AMLACHER 1974 (1), GAHAN 1972 (1o)).
Der physikalisch - chemische Mechanismus der Belichtung eines Films ist bis heute noch nicht ganz durchschaut (9).

Folgende Vorstellung wird diskutiert: das Silberbromidkristall enthält in regelmässiger Verteilung Verunreinigungen in Form von Silbersulfid.
Diese Verunreinigungen werden als "Zentren der Photosensivität " interpretiert (AMLACHER 1974 (1)).
Sowohl ionisierende Partikel, wie z.B. beta-Teilchen, als auch Quanten sichtbaren Lichtes führen bei entsprechender Energie am Silberbromidkristall zur Freisetzung von Elektronen, die gegebenenfalls die Ionisation von Silbersulfid bewirken, an das sich dann eine kleine Menge weiteren Silbers anlagert (GAHAN 1972 (1o).
Diese Stufe im Gesamtprozess wird als Latenzbild bezeichnet.
Die Bezirke veränderter Kristallstruktur wirken beim Entwicklungsprozess als Katalysator weiterer Silberanlagerung. Aus dem Latenzbild wird dann ein sogenanntes reales Bild.

Wir verwendeten N.R.Emulsion K 5 (Ilford).
Diese Emulsion zeichnet sich durch einen hohen Silberbromidanteil bei einem Kristalldurchmesser von o,2 Micrometer aus.

Dadurch wird eine lichtmikroskopisch gute Auflösbarkeit bei hoher Empfindlichkeit erreicht.

Soll ein Autoradiogramm der quantitativen Auswertung von Tritium-Markierungen dienen, muss die Schichtdicke der Emulsion während der Exposition mindestens 2,5 - 3 Micrometer betragen, gemäss der maximalen Reichweite der emittierten beta-Strahlung (AMLACHER 1974 (1)).

Im wesentlichen sind es zwei Faktoren, die die Dicke der Emulsionsschicht bestimmen. Zum einen der Verdünnungsgrad, zum anderen die Temperatur der Emulsion.

Wir haben die Photoemulsion zunächst bei 4o° C geschmolzen und dann mit dem gleichen Volumen Aqua dest. (Ampuwa) gründlich durchgemischt.

In die nach 2o Minuten blasenfreie Emulsion wurden die Objektträger langsam von Hand eingetaucht, und anschliessend über 2 bis 3 Stunden luftgetrocknet.
Der Trocknungsprozess der Photoemulsion muss langsam durchgeführt werden.
"Zu schnelles Trocknen lässt die Gelatine schrumpfen, es kommt zu mechanischen Deformationen mit Druckwirkungen auf die Kristalle, die zur Artefaktbildung führen. (Mechanischer Trocknungsstress)" (AMLACHER 1974 (1)).

2.2.7.1.3. Exposition

Die getrockneten Objektträger wurden in Clay-Adams Boxen mit Blaugel einsortiert und bei 4° C aufbewahrt. Die Expositionsdauer legten wir experimentell durch Probeversuche auf 14 Tage fest.

2.2.7.1.4. Entwicklung, Fixierung

Nach Ablauf der Expositionszeit von 14 Tagen wurden die Autoradiogramme durch 6minütiges Eintauchen in Entwicklerflüssigkeit entwickelt, 4 Minuten zur Unterbrechung des Entwicklungsvorganges zwischengewässert, lo Minuten fixiert und abschliessend nochmals lo Minuten in H_2O gewässert.

Zusammensetzung des Entwicklers:

2,2 g	Metol (4-(Methylamino)-phenolsulfat)
72,o g	Natriumsulfit wasserfrei
8,8 g	Hydrochinon
48,8 g	Natriumcarbonat
4,o g	Kaliumbromid

75o ml Aqua bidest wurde auf 4o° c vorgewärmt, die Reagentien in der genannten Reihenfolge gelöst, dann mit Aqua bidest auf looo ml aufgefüllt und wieder auf 2o° C abgekühlt.

Fixierbad:

Jeweils 4o g saures Fixiersalz (Kodak Unifix) wurde in jeweils 3oo ml H_2O gelöst.

2.2.7.1.5. Färbung

Nach abgeschlossener phototechnischer Behandlung werden alle Präparate durch den Film hindurch einer H.E.-Färbung in typischer Weise unterzogen um eine quantitative Beurteilung zu ermöglichen.
"Das autoradiographische Resultat ist dann durch die Färbung nicht mehr zu beeinflussen." (AMLACHER 1974 (1))

2.2.7.2. Auswertung der Autoradiogramme:

Die Auszählung erfolgte bei looofacher Vergrösserung unter Ölimmersion.
Pro Präparat wurde an 2o exakt längsgeschnittenen Krypten Gesamtzellzahl und die Anzahl der markierten Zellen bestimmt.

Eine Zelle wurde als markiert betrachtet, wenn ihrem Zellkern mindestens 5 Silberkörner zuordenbar waren. Aus diesen beiden Zählwerten errechneten wir

a) den Markierungsindex (M.I.) als Verhältnis der markierten Zellen zur Gesamtzellzahl in Prozent.
b) die durchschnittliche Zellzahl pro Kryptenzellsäule.

2.2.8. Histologie

2.2.8.1. Färbeverfahren

Von sämtlichen Explantaten stellten wir zusätzlich Masson-Goldner und H.E.Färbungen zur histologischen und morphometrischen Aufarbeitung her.

In oben dargestellter Weise werden 3 um dicke Schnitte angefertigt, auf unbehandelte Objektträger gelegt und gemäss folgenden Schemata gefärbt.

Schema I: Hämatoxilin-Eosin-Färbung (H.-E.)

Entparaffinierte Schnitte aus Aqua dest. werden folgender Behandlung unterzogen:
1. Hämalaun 2 - 3 Min.
2. wässern in fliessendem Leitungswasser lo - 15 Min.
3. abspülen in aqua.dest.
4. 1%ig wässeriges Fosin bis 3o sec
5. abspülen in aqua dest
6. aufsteigende Alkoholreihe, Xylol, eindecken.

Schema II: Trichromfärbung nach Masson-Goldner

Entparaffinierte Schnitte aus 7o % Alkohol wie folgt behandelt:

1. Eisenhämatoxilin nach Weigert 3 Min.
   Lösung A: 1 g Hämatoxilin
   loo ml 96 % Alkohol
   Lösung B: 1 ml off.Salzsäure
   1,16 g Eisenchlorid
   98 ml aqua dest
   Mischung der gleichen Mengen der Lösung A und B.
2. bläuen in Leitungswasser lo-15 Min.
3. Goldner I 5 Min.
   6o mg Ponceau-Fuchsin-Lösung
   (3 Teile Ponceau-Lösung und 1 Teil Säurefuchsinlösung)
   9oo ml aqua dest
   1,8 ml Eisessig
4. Spülen in 1 %iger Essigsäure
5. Goldner II bis zur Entfärbung des Bindegewebes (einige Min.)
   45 g Phosphorwolframsäure
   9oo ml aqua dest
   18 mg Orange G
6. Spülen in 1%iger Essigsäure
7. Goldner III 3o sec (oder noch kürzer)
   1,8 g Lichtgrün
   9oo ml aqua dest
   1,8 ml Eisessig
8. Spülen in 1%iger Essigsäure
9. Aufsteigende Alkoholreihe, Xylol, eindecken.

2.2.8.2. Auswertung

2.2.8.2.1. Allgemeine Befundung

Alle Präparate wurden zunächst allgemein auf pathologische Veränderungen hin mikroskopisch untersucht.

2.2.8.2.2. Morphometrie

Unter Zuhilfenahme eines Mikrometer-Okulars (Zeiss, kpl-W lo x) wurden folgende Parameter bestimmt:

1. Zottenhöhe

   Pro Präparat wurden zehn längsgeschnittene Zotten ausgemessen und der Mittelwert bestimmt.

2. Kryptentiefe

   Ebenfalls lo längsgeschnittene Krypten pro Präparat wurden ausgemessen und der Mittelwert bestimmt.

3. Dicke der gesamten Mucosa

4. Schichtdicke der Tunica muscularis.

3. ERGEBNISSE

Von den insgesamt 45 colektomierten Tieren der Versuchsgruppen verstarben 6 in der ersten postoperativen Woche.
Ein Tier erlag bereits intraoperativ einem Atemstillstand infolge Ätherüberdosierung.
Bei drei Tieren liess sich eine Nahtinsuffizienz der Anastomose mit konsekutiver eitriger Peritonitis nachweisen, Nachblutungen bei einem weiteren der verstorbenen Tiere.
Zwei Tiere der Gruppe III verstarben in der 2o.postoperativen Woche.
Ein Tier der scheinoperierten Kontrollgruppe erlag am 3. postoperativen Tag einer eitrigen Peritonitis.

3.1. Makroskopische Befunde

Bei allen colektomierten Tieren fanden sich zumeist leichte peritoneale Adhäsionen im Anastomosenbereich. Die Anastomosen selbst erwiesen sich sämtlich als frei durchgängig, bei keinem der Tiere fand sich ein Hinweis auf eine Stenosierung.
Bei 4 Tieren der Gruppe I und einem der Gruppe II zeigten sich unmittelbar an der Anastomose eine ca. stecknadelkopfgrosse Rötung mit Schleimhautverlust im Sinne eines Anstomosenulcus. Alle anderen Anastomosen waren völlig reizlos verheilt.
Die Schleimhautreliefs von Ileum und Rectum erschienen im wesentlichen gut erhalten und unauffällig, insbesondere zeigten sich makroskopisch keine Hinweise auf tumoröses oder polypöses Wachstum.
Lediglich bei drei Tieren der Gruppe III sowie zwei

Tieren der Gruppe II fiel makroskopisch eine leicht vergröberte Faltenzeichnung der Rectumschleimhaut auf.

Die zur Befundung gelangten Darmabschnitte der Kontrolltiere waren alle makroskopisch völlig unauffällig. Bei den scheinoperierten Tieren zeigten lediglich geringgradige peritoneale Verwachsungen den Ort der Durchtrennung und Reanastomosierung des Darmes an.

3.2. Histologische Befunde

3.2.1. Befunde an den Ileumpräparaten

Pathologische Veränderungen im Sinne eines tumorösen oder polypösen Wachstums, Ulcera oder deutlich entzündliche Infiltrationen des Ileums fanden sich bei keinem der zur Untersuchung gelangten Darmabschnitte.

Auffällig im Vergleich zu den Kontrollkollektiven war die Verteilung der Zottenform.
Sind bei den Kontrolltieren alle Zotten jeweils einheitlich geformt, fingerförmig und schlank, so fällt bei einem Teil der colektomierten Tiere eine deutliche Zottenverplumpung, sowie eine Uneinheitlichkeit der Zottenform, d.h. ein Nebeneinander unterschiedlichst konfigurierter Zotten auf.
Besonders stark ausgeprägt war diese Auffälligkeit bei jeweils drei Tieren der Gruppen I und II sowie zwei Tieren der Gruppe III.
In etwas geringerem Masse, aber immer noch deutlich feststellbar bei weiteren fünf Tieren der Gruppe I, drei Tieren der Gruppe II und zwei der Gruppe III.

Im Vergleich zu den Kontrollkollektiven viel bei den colektomierten Tieren weiterhin eine im Zeitverlauf zunehmende Vermehrung der Becherzellen auf.

Zeigen von den 12 in der 6.postoperativen Woche nachuntersuchten Tieren der Gruppe I 8 eine mässiggradige und 2 eine starke Becherzellhyperplasie, so sind es nach 12 postoperativen Wochen in der Gruppe II drei, die eine starke und fünf bei denen eine mässiggradige Vermehrung der Becherzellen zu verzeichnen sind . Besonders eindrucksvoll imponierte die Becherzellhyperplasie in der Gruppe III, also nach 24 postoperativen Wochen. Von den 11 Tieren entwickelten 8 eine starke und 3 eine mässiggradige Zunahme der Becherzellen.

3.2.2. Befunde am Rectumstumpf

Bei allen colektomierten Tieren zeigte sich gegenüber den Kontrollen eine Dickenzunahme der gesamten Rectumwand. Die Muscularis propria war im Schnitt um das Doppelte verbreitert, was morphometrisch verifiziert werden konnte (s.u.).
Auffällig ist eine Faltung der Mucosa unter Mitnahme der Submucosa, sowie Differenzen der Epithelhöhe innerhalb der einzelnen Schnitte.
Regelrechte Polypen oder sonstige tumoröse Veränderungen liessen sich aber nicht nachweisen.
Auch fanden sich in keinem der untersuchten Schnitte Ulcera der Rectumschleimhaut.

Insgesamt bot sich das Bild einer Vergrösserung der Gesamtepithelfläche durch starke Hyperplasie einzelner Schleimhautareale. Diese Veränderungen zeigten sich sowohl 6 , 12 als auch 24 Wochen postoperativ in nahezu gleicher Ausprägung.

Folgende Befunde variierten in Abhängigkeit vom Beobachtungsintervall.
Sechs Wochen postoperativ fanden sich bei acht von zwölf Tieren der Gruppe I vermehrte lymphoplasmazelluläre Infiltrate der Rectumschleimhaut, nach 12 Wochen noch bei zwei von vierzehn Tieren, nach 24 Wochen bei zwei von elf Tieren.
Eine im Vergleich zu den Kontrollkollektiven deutliche Becherzellhyperplasie stellte sich besonders nach zwölf und vierundzwanzig postoperativen Wochen in nahezu allen Schnitten dar, in geringerem Mass bereits sechs Wochen postoperativ.

3.3. Morphometrische Befunde

3.3.1 Befunde am Ileum

Die Ergebnisse der morphometrischen Bestimmungen am Ileum sind in der Tab.1 und in Abb. 1 dargestellt.

Zottenhöhe:

Morphometrisch fällt bei den colektomierten Tieren bereits sechs Wochen p.o. eine deutliche Zunahme der Zottenhöhe um 19,53 % gegenüber den scheinoperierten Tieren und um 17,62 % gegenüber den nichtoperierten Kontrollen auf.
Nach zwölf postoperativen Wochen steigt die Differenz noch auf 19,1 % bzw. 2o,56 %.
Sehr auffällig jedoch ist der Befund, der sich nach 24-wöchigem postoperativen Intervall bietet.
Die Zottenhöhe der colektomierten Tiere hat von im Mittel 33o µm 6 Wochen p.o., bzw. 343 µm 12 Wochen p.o. auf durchschnittlich 297 µm nach 24 postopera-

tiven Wochen abgenommen. Damit liegen die Werte der colektomierten Tiere der Gr.III nurmehr um 8,59 % über den Werten der scheinoperierten Tiere bzw. um 2,95 % über denen der nichtoperierten Kontrollen.

Kryptentiefe:

Wir fanden 6 Wochen postoperativ um im Mittel 19,o6 bzw. 12,83 % tiefere Krypten bei den colektomierten Tieren im Vergleich zu den scheinoperierten bzw. unoperierten Kontrollen. Die Tendenz zu tieferen Krypten erscheint aber über die Zeit rückläufig. Nach 12 postoperativen Wochen beträgt der Unterschied nurmehr 5,o bzw. 6,97 % gegenüber den schein- bzw. nichtoperierten Kontrollen, um nach 24 postoperativen Wochen sogar unter die Werte der Kontrolltiere abzufallen.

Muscularis propria:

Es zeigt sich nach 6 und 12 postoperativen Wochen eine mässiggradige Hypertrophie bei den colektomierten Tieren. Nach 24.p.o. Wochen ist kein nennenswerter Unterschied mehr feststellbar.

Schichtdicke der Mucosa

Auch die Gesamtmucosa erwies sich bei den colektomierten Tieren nach 6 bzw. 12 p.o. Wochen im Vergleich zu den Kontrollkollektiven verbreitert, nach 6 postoperativen Wochen um 18,62 % gegenüber den scheinoperierten und um 15,27 % gegenüber den nichtoperierten Kontrollen, 12 Wochen p.o. betrug die Differenz lo,36 % bzw. 13,4 %. Analog zu den anderen am Ileum gemessenen Parametern war nach 24 p.o. Wochen auch die Mucosaschichtdicke mit 564,5 µm im Vergleich mit den an den Kontrollkollektiven

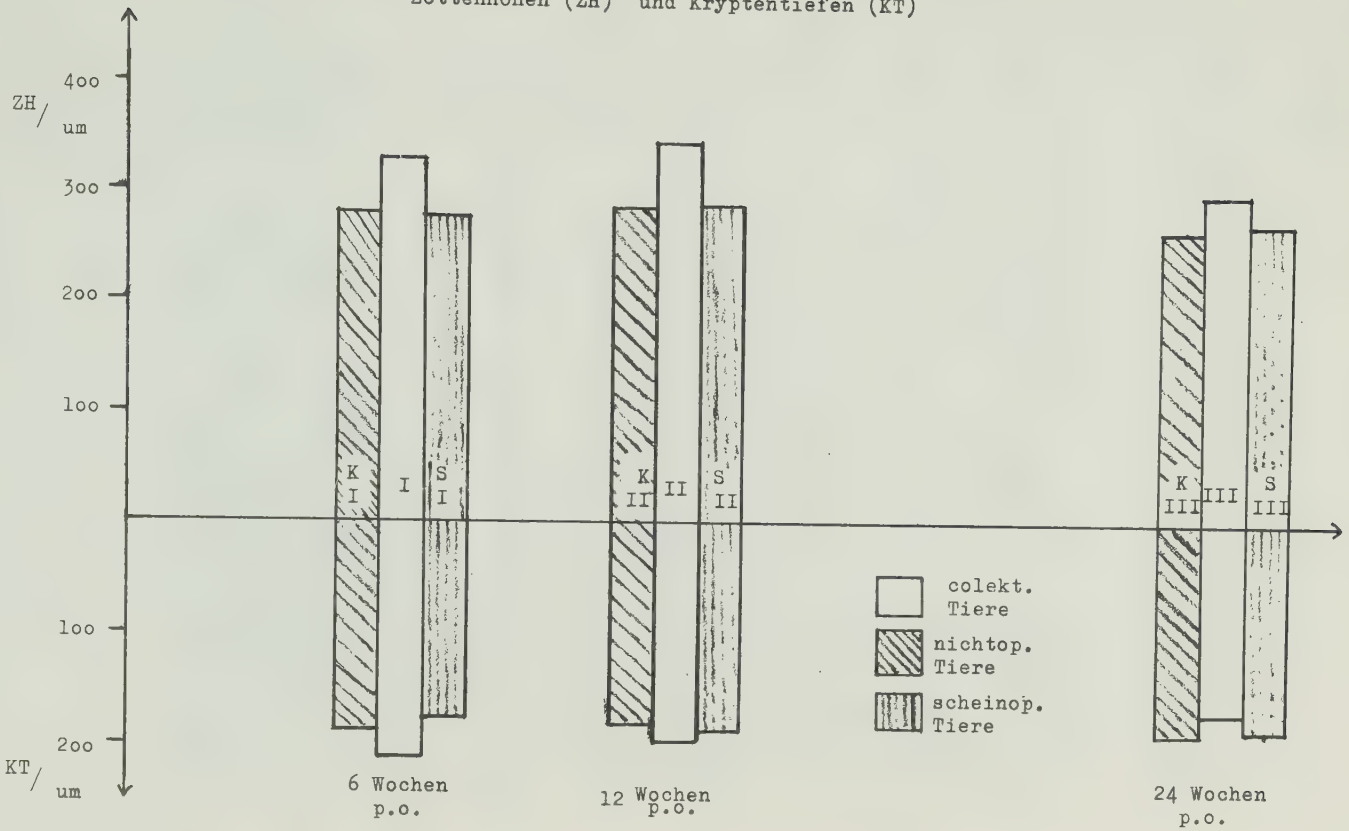
gemessenen Werten von im Mittel 577,5 µm bei Gruppe K III bzw. 562 µm bei Gruppe S III nicht mehr verbreitert.

Zusammenfassend zeigte sich damit, dass in unseren Versuchsreihen die colektomierten Tiere 6 und 12 Wochen postoperativ deutlich längere Zotten, tiefere Krypten, eine etwas kräftigere Muscularis propria, sowie eine Zunahme der Schichtdicke der gesamten Mucosa im Vergleich zu den Kontrollkollektiven aufwiesen. Auffällig dagegen das Bild, das sich 24 Wochen p.o. bietet. Die durchschnittlichen Werte aller 4 gemessenen Parameter waren wieder abgefallen um im Bereich oder sogar leicht unter den, an den Kontrollen erhobenen Befunden zu liegen.
Ferner war festzustellen, dass insgesamt kein wesentlicher Unterschied zwischen den an scheinoperierten und nichtoperierten Kontrollen erhobenen Befunden besteht.

Tab. 1 Morphometrische Ergebnisse
Ileumpräparate Gruppenmittelwerte

Gruppe	Zotten-höhe in µm	Krypten-tiefe in µm	Musc. prop. in µm	totale Mucosa-breite in µm
I	330,5	215,5	141,0	634,0
K I	281,0	191,0	119,0	550,0
S I	276,5	181,0	110,5	534,5
II	343,0	199,5	142,0	639,0
K II	284,5	186,5	112,0	563,5
S II	288,0	190,0	117,0	579,0
III	297,0	173,5	119,5	564,5
K III	288,5	193,0	114,5	577,5
S III	273,5	188,0	114,0	562,0

Abb. 1 Morphometrie Ileum
Zottenhöhen (ZH) und Kryptentiefen (KT)



3.3.2. Befunde am Rectumstumpf

Die Ergebnisse der morphometrischen Bestimmungen am Rectumstumpf sind in der Tabelle 2 und in Abb.2 dargestellt.

Kryptentiefe:

Alle colektomierten Tiere entwickelten deutlich tiefere Krypten im Vergleich zu den Kontrollkollektiven.
Am eindrucksvollsten zeigte sich dieser Befund 6 Wochen postoperativ.
Die colektomierten Tiere hatten um 72,62 % tiefere Krypten als die scheinoperierten Tiere und um 62,92 % tiefere als die nichtoperierten Kontrollen.
Die Differenz verminderte sich jedoch über die Zeit dadurch, dass sich die absolute Kryptentiefe der colektomierten Tiere innerhalb des Beobachtungsintervalles wieder rückläufig zeigte (siehe Abb.2).
Nach 12 p.o.Wochen liegen die Werte der colektomierten Tiere noch um 47,59 bzw. 53,86 % über den Werten der schein- bzw. nichtoperierten Kontrollen, weitere 12 Wochen später beträgt der Unterschied nurmehr 24,9o bzw. 22,57 %.

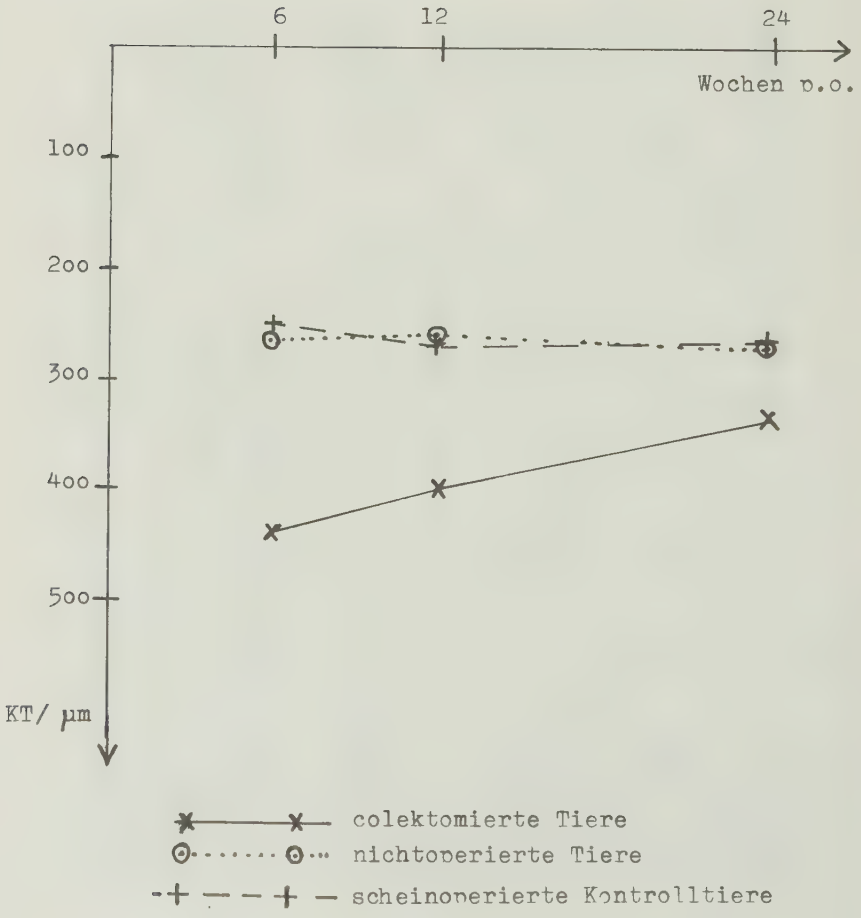
Muscularis propria:

Die Muscularis propria des Rectumstumpfes zeigt bei allen colektomierten Tieren eine im Vergleich zu den Kontrollkollektiven deutliche Hypertrophie. Die Muskelschicht erweist sich dabei über den gesamten Versuchsablauf konstant auf ungefähr das Doppelte verbreitert.

Tab.2. Morphometrische Ergebnisse
Rectumpräparate Gruppenmittelwerte

Gruppe	Kryptentiefe in /um	Musc. prop. in /um	totale Mucosabreite in /um
I	435,o	367,o	659,o
K I	267,o	165,o	387,o
S I	252,o	154,o	368,o
II	398,5	351,o	602,o
K II	259,o	176,5	385,o
S II	27o,o	182,o	398,o
III	328,5	361,o	511,5
K III	268,o	175,o	39o,o
S III	263,o	175,o	368,o

Abb. 2 Morphometrie
Kryptentiefe (KT) Rectummucosa



Schichtdicke der Mucosa:

Die Veränderungen der Schichtdicke der Gesamtmucosa gehen in etwa den Veränderungen der Kryptentiefe parallel. Das heisst 6 Wochen p.o. stellt sich die Mucosa um fast das Doppelte gegenüber den Kontrollkollektiven verbreitert dar. Bedingt durch eine Abnahme der Mucosaschichtdicke bei den colektomierten Tieren von durchschnittlich 659 µm 6 Wochen p.o. über 602 µm 12 Wochen p.o. auf 511,5 µm 24 Wochen p.o. beträgt die Differenz zu den Kontrollkollektiven in der Gruppe III nurmehr ca. 1/3.

Zusammenfassend zeigt sich an der Rectumschleimhaut eine deutliche Hyperplasie, die sich besonders 6 und 12 Wochen p.o. darstellt, nach 24 p.o.Wochen in unseren Versuchsreihen wieder insgesamt rückläufig erscheint. Die Hypertrophie der Musc. propria dagegen bleibt über die Zeit konstant.

3.4. Autoradiographische Befunde

- Scheinoperierte und nichtoperierte Kontrolltiere:

Sowohl hinsichtlich der Markierungsindices, als auch hinsichtlich der durchschnittlichen Zellzahlen pro Kryptenzellsäule konnte kein nennenswerter Unterschied zwischen schein- und nichtoperierten Kontrolltieren festgestellt werden.
Beide Parameter blieben darüber hinaus bei den Kontrollkollektiven über den gesamten Beobachtungszeitraum nahezu konstant. Dies galt sowohl für die am Ileum, als auch für die am Rectumstumpf erhobenen Befunde.

An der Ileumschleimhaut bewegte sich der durchschnittliche Markierungsindex der Kontrollgruppen zwischen minimal 27,68 % (Gruppe S II) bis maximal 29,93 % (S I). Die durchschnittlichen Zellzahlen pro Kryptenzellsäule lagen zwischen minimal 31,9 (K II) und maximal 34,3 (S III) 'Tab.3).

Für die Rectumschleimhaut galten Markierungsindices von 7,41 % (Gruppe K III) als Minimum, bzw. 8,91 % (K II) als Maximum (Tab.4).
Die durchschnittlichen Zellzahlen pro Kryptenzellsäule der Rectummucosa liegen bei den Kontrollen zwischen 37,39 (K II) und 43,46 (S III) (Tab.4).

- Colektomierte Tiere:

Ileum: (Tab.3 und Abb. 3 a, b)

Bei den colektomierten Tieren war der Markierungsindex 6 Wochen p.o. auf 37,7 % angestiegen bei einer durchschnittlichen Zellzahl von 42,3 pro Kryptenzellsäule. Beide Parameter lagen damit eindeutig über den bei den Kontrollen gemessenen Werten.
Auch 12 Wochen p.o. stellt sich mit einem Markierungsindex von 34,7 % bei einer durchschnittlichen Zellzahl von 39,5 pro Kryptenzellsäule noch eine deutliche Differenz zu den Kontrollkollektiven dar.
Dies gilt allerdings nicht mehr für die Tiere der Gruppe III, die nach 24 p.o.Wochen nachuntersucht wurden. Die Anzahl der Zellen pro Kryptenzellsäule lag mit durchschnittlich 35,92 zwar noch etwas über den Werten der Kontrollgruppen K III mit 32,1 und S III mit 34,3, der Markierungsindex war mit 27,33 % jedoch wieder in den Bereich der Markierungsindices der Kontrollkollektive von 28,31 % (S III) bzw. 28,74 % (K III) abgefallen.

Rectumstumpf : (Tab.4 und Abb. 4a, b)

Auch die Mucosa des Rectumstumpfes zeigte 6 Wochen postoperativ einen angestiegenen Markierungsindex von 11,66 %, noch eindrucksvoller imponierte die Zunahme der Zellzahlen pro Kryptenzellsäule um knapp 5o % auf durchschnittlich 59,75 Zellen.
Ein nahezu identisches Bild bot sich 12 Wochen p.o. . Der Markierungsindex betrug 11,34 %, die mittlere Anzahl der Zellen pro Kryptenzellsäule 57,5.
Auffällig wiederum der Befund, der sich 24 Wochen p.o. bietet. Ist die Anzahl der Zellen pro Kryptenzellsäule mit 52,42 noch deutlich über den Kontrollwerten, ergibt sich der gemittelte Markierungsindex mit 6,88 % jetzt gegenüber den entsprechenden Kontrollwerten von 7,41 % (K III) bzw. 7,93 % (SIII) als sogar leicht vermindert

Tab. 3 Autoradiographische Ergebnisse
Gruppenmittelwerte Ileumschleimhaut

Gruppe	Markierungs-index in %	Zellzahl pro Krypten-Zellsäule
I	37,7	42,3
K I	29,3	33,2
S I	29,93	32,8
II	34,7	39,5
K II	28,63	31,9
S II	26.68	32,3
III	27,33	35,92
K III	28,74	32,1
S III	28,31	34,3

Abb. 3a. Autoradiographische Ergebnisse

Ileumschleimhaut: Markierungsindex (M.I.)

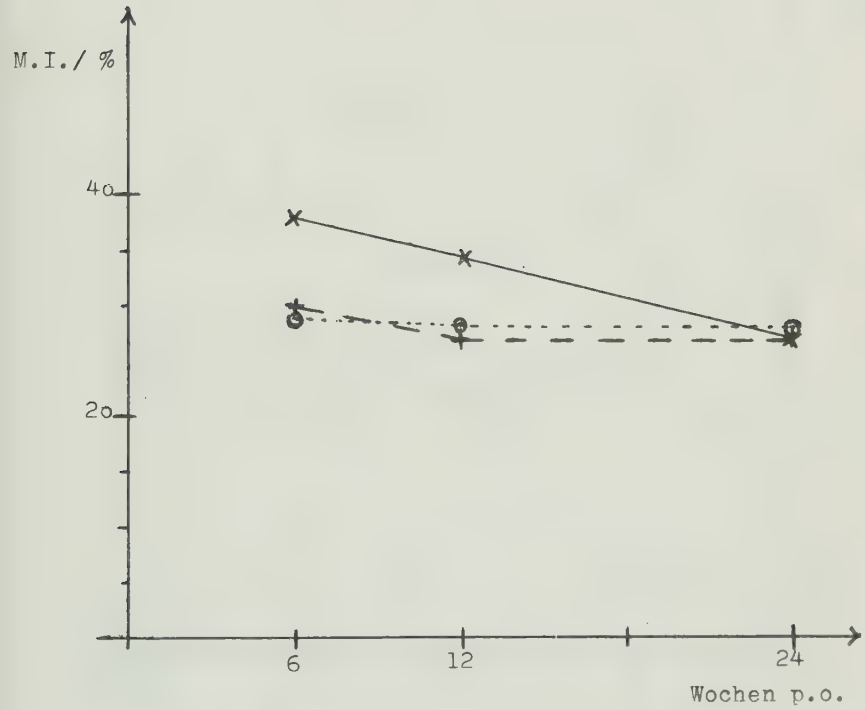
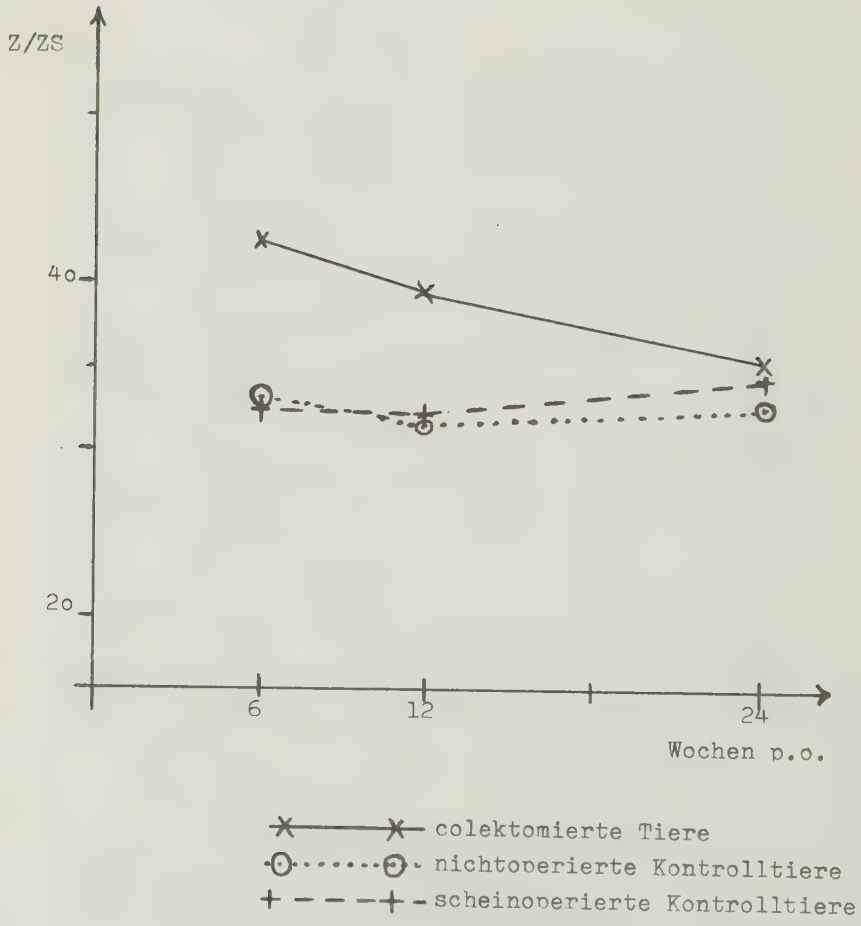


Abb. 3b Zellzahl / Kryptenzellsäule (Z/ZS)
Ileummucosa



Tab. 4. Autoradiographische Ergebnisse
Gruppenmittelwerte Rectumschleimhaut

Gruppe	Markierungs-index in %	Zellzahl pro Krypten-Zellsäule
I	11,66	59,75
K I	8,33	41,5
S I	8,22	4o,42
II	11,34	57,5
K II	8,91	37,39
S II	7,82	41,5
III	6,88	52,42
K III	7,41	42,36
S III	7,93	43,16

Abb. 4a Autoradiographische Ergebnisse
Rectummucosa: Markierungsindex (M.I.).

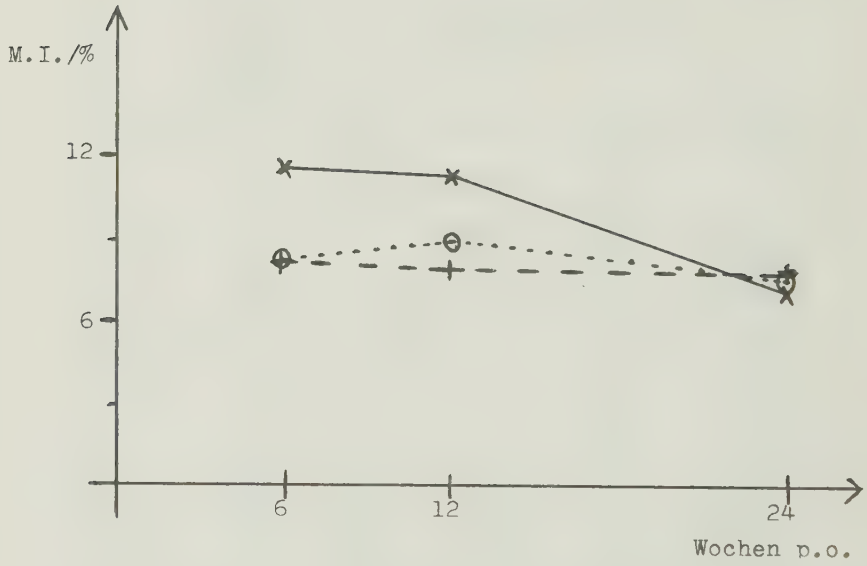
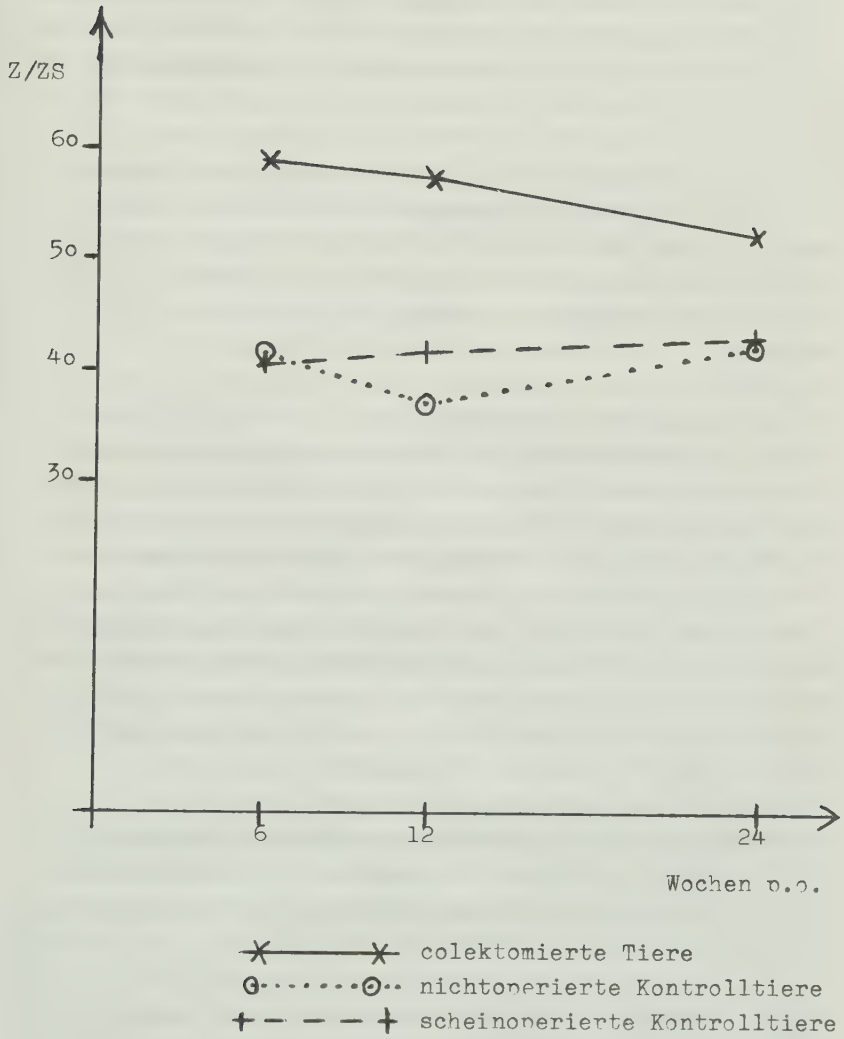


Abb. 4b. Zellzahl pro Kryptenzellsäule (Z/ZS)
Rectummucosa



4. DISKUSSION

Die subtotale Colektomie mit ileorectaler Anastomose wird von Ratten im Tierversuch insgesamt gut toleriert. Eine Erfahrung über die bereits MASESA & FORRESTER 1977 (15) sowie WOO & NYGAARD 1978 (35) berichteten. WOO & NYGAARD machten in ihren Versuchsreihen die Beobachtung, dass im Gegensatz zur ileorectalen Anastomose, das Anlegen eines Ileostomas nach Colektomie bei der Ratte zu anhaltend starkem Gewichtsverlust und hoher Mortalität von über 5o % führt. Als mögliche Erklärung wird ein verminderter Wasser- und Salzverlust bei Erhaltung eines Rectumstumpfes erwogen.

Der bei makroskopischer Entwicklung sich darstellende Befund mit geringgradigen peritonealen Adhäsionen im Anastomosenbereich bei guter Durchgängigkeit ohne Stenosierung der ileorectalen Anastomose wurde bereits von WRIGHT 1969 (37) beschrieben. Weder bei makroskopischer noch bei histologischer Begutachtung konnten Hinweise auf polypöses oder gar carcinomatöses Wachstum in den zur Befundung gelangten Darmabschnitten gefunden werden. Dies entsprach unseren Erwartungen, da die spontane Carcinomentwicklung am Rattendarm eine extreme Rarität bedeutet. WILLIAMSON et al. (33) beschrieb 1982 ein Anastomosencarcinom nach linker Hemicolektomie ohne zusätzliche chemische Carcinominduktion bei der Ratte. Insgesamt sind nur 11 weitere Fälle spontaner colorectaler Carcinome bei Versuchsratten in der Literatur beschrieben.

Der bei insgesamt fünf colectomierten Tieren makroskopisch imponierende Verdacht auf ein Anastomosenulcus

erwies sich histologisch als narbige Einziehung im Sinne einer Pseudodivertikelbildung mit sekundärer Entzündung im Anastomosenbereich. Dies ist kein unbekannter Befund nach Anastomosen im colorectalen Bereich. WERNER (31) berichtete 1977 über ähnliche Veränderungen nach Colotomie oder Ileotransversostomie in Tierversuch.

In keinem der befundeten Ileumschnitte fanden sich Hinweise auf entzündliche Vorgänge, wir stimmen darin mit den Beobachtungen von BUCHHOLTZ et al. (1976)(5) überein. NESVETOV 1972 (18) hingegen beschreibt, dass sich ein Monat nach ileorectaler Anastomose am Hund eine Entzündung der anastomosennahen Ileummucosa zeigt, die im weiteren Verlauf von 5 bis 7 Monaten erosiven Charakter annimmt. In unseren Versuchsreihen konnte lediglich im Restrectum, also zwangsläufig anastomosennah, eine Vermehrung lymphoplasmazellulärer Infiltrate gegenüber den Kontrollkollektiven bei 8 von 12 colektomierten Tieren nach 6 postoperativen Wochen festgestellt werden. Nach 12 und 24 p.o. Wochen zeigten nurmehr jeweils 2 Tiere eine geringe entzündliche Infiltration der Rectummucosa. Wir deuten dies als unspezifische Reaktion der postoperativen Phase auf veränderte Milieubedingungen.

Weiter fiel bei der histologischen Befundung in unseren Versuchsreihen eine im Zeitverlauf zunehmende relative Vermehrung der Becherzellen bezogen auf die Gesamtzellenzahl der Schleimhaut des Ileums und des Rectums auf. BECHI, ROMAGNOLI & CORTESINI (4) untersuchten 1981 den Einfluss der totalen Colektomie auf die Struktur der Ileummucosa beim Menschen. Unabhängig von der Grunderkrankung (Col.ulc.,M.Crohn,fam.Polyposis) blieb 6 Monate nach ileorectaler Anastomose prä- und

postoperative Biopsien vergleichend das Verhältnis der Anzahl der Becherzellen zur Gesamtzellzahl sowohl in Krypten als auch in den Zotten konstant. NESVETOV (18) dagegen beobachtete 1972 ebenfalls eine relative Zunahme schleimsezernierender Epithelien im Ileum 5 bis 7 Monate nach ileorectaler Anastomose am Hund. Sowohl das terminale Ileum als auch das Restrectum scheinen auf die Colektomie im Tierversuch langfristig mit einer Zunahme der sekretorischen Potenz durch Hyperplasie der Becherzellen zu reagieren.

Um quantitative Aussagen über das morphologische Erscheinungsbild des Darmes nach ileorectaler Anastomose machen zu können, bestimmten wir morphometrisch an unseren Schnitten von Ileum und Rectum die Kryptentiefe, die totale Mucosaschichtdicke, die Breite der Musc. propria, sowie am Ileum zusätzlich die mittlere Zottenlänge.

Messungen der durchschnittlichen Kryptentiefe und Zottenlänge der Dünndarmschleimhaut nach ileorectaler Anastomose liegen bereits von anderen Untersuchern vor. BUCHHOLTZ et al. (5) beschreibt 1976 in seinen Untersuchungen der ileorectalen Anastomose 30 Tage p.o. eine durchschnittliche Zottenlänge von 294 µm bei colektomierten und 238 µm bei scheinoperierten Tieren. Die Krypten waren dabei mit 224 µm bei den colektomierten Tieren signifikant verlängert gegenüber scheinoperierten Kontrollen mit 189 µm.

WRIGHT et al. (38) fand fünf Wochen p.o. bei colektomierten Ratten eine Zottenlänge von durchschnittlich 309 µm gegenüber 249 µm bei Scheinoperierten. Die Differenz liegt damit bei ca. 24 %. Verlängerte Krypten fanden sich in seinen Versuchen jedoch nicht.

MASESA & FORRESTER (15) berichteten 1977 von ca. 1o - 12 % längeren Zotten drei Monate nach subtotaler Colektomie, verglichen mit scheinoperierten Kontrollen. In anderen Studien (35) wurden Zottenlängen von 395 µm bei colektomierten gegenüber 26o µm bei scheinoperierten Tieren, also eine relative Verlängerung von fast 6o % beobachtet.

Eine Tendenz zu verlängerten Zotten aber auch zu tieferen Krypten wie von BUCHHOLTZ (5) beschrieben, konnte zunächst auch in unseren Versuchsreihen bestätigt werden. Sechs Wochen postoperativ fanden wir Zottenlängen von durchschnittlich 33o µm bei den colektomierten Tieren, verglichen mit den Werten der scheinoperierten bzw. nichtoperierten Kontrollen von 276,5 µm bzw. 281 µm war eine relative Verlängerung um 19,53 bzw. 17,62 % festzustellen. Die entsprechenden Krypten waren bei den colektomierten Tieren mit durchschnittlich 215,5 µm um 12,83 bzw. 19,o6 % länger als bei scheinoperierten bzw. unoperierten Kontrollen mit 181 bzw. 191 µm.

Vergleichbare Ergebnisse fanden sich nach einem 12wöchigen Beobachtungsintervall. Die Zottenlängen der colektomierten Tiere lagen mit im Mittel 343 µm um ca. 2o % über den Werten der Kontrollkollektive, die Krypten der colektomierten Tiere zeigten sich mit 199 µm bei der Gruppe II etwas kürzer als bei den Tieren der Gruppe I und waren damit im Vergleich nur mehr um 6,97 bzw. 5,o % länger als bei nicht- und scheinoperierten Kontrollen.

Da bei regenerativen Vorgängen die Zellzahl pro Längeneinheit Zotte bzw. Krypte im allgemeinen konstant bleibt (WILLIAMSON, 1978 (32)) bedeuten verlängerte Zotten und Krypten Hyperplasie der Schleimhaut.

Morphometrische Daten interpretierend müssen dieser Methode immanente Probleme beachtet werden. Die Mucosa ist eine dreidimensionale Struktur. Die morphometrische Bestimmung von Zottenhöhe und Kryptentiefe erfasst aber lediglich eine Dimension. Sind alle Zotten einheitlich normal geformt, besteht eine gute Korrelation der Zottenhöhe zur Zellpopulation. Wird jedoch die Zottenform während oder durch das Experiment verändert, namentlich adaptative Prozesse nach Resektionen führen zu beachtenswerten Veränderungen der Zottenkonfiguration (AL-MUKHTAR, 1982 (2)), so können die morphometrischen Messdaten nurmehr die Tendenz adaptativer Veränderungen reflektieren. Auch in unseren Versuchen kamen Zottenverplumpungen und eine Uneinheitlichkeit der Zottenkonfigurationen zur Beobachtung. Dies muss bei der Interpretation der morphometrischen Ergebnisse berücksichtigt werden.

Die totale Mucosabreite zeigte als weiterer von uns untersuchter Parameter dem Verhalten der Zottenlängen nach Colektomie in etwa parallel gehende Veränderungen. Mit 634 respektive 639 µm nach 6 und 12 p.o.Wochen konnte eine deutliche Verbreiterung relativ zu den entsprechenden Kontrollkollektiven herausgearbeitet werden. Direkt vergleichbare, die totale Mucosabreite nach Colektomie am Rattendarm betreffende Daten liegen in der Literatur unseres Wissens nicht vor. Die erwähnten relativen Zunahmen von Zotten- und Kryptenlängen in Betracht ziehend, erscheint eine dazu parallel gehende Veränderung dieses Parameters jedoch schlüssig.

Auch die Musc. propria als nicht-epitheliale Komponente der Darmwand liess eine Reaktion auf die Colektomie mit ileorectaler Anastomose erkennen. Im terminalen Ileum berechnete sich die durchschnittliche Breite der Muskelschicht nach Colektomie auf 141 bzw. 142 µm nach 6

respektive 12 p.o.Wochen. Im Vergleich mit den Kontrollkollektiven zeigte die Muscularis damit eine Dickenzunahme um 18,49 bis 27,6 %.
MASESA & FORRESTER (15) trennten in ihren Versuchen die Mucosa durch ein spezielles Verfahren von der seromuskulären Schicht ab. Subtotal colektomierte Ratten zeigten 4 Monate p.o. ein signifikant höheres Feuchtgewicht der seromuskulären Schicht des unteren Dünndarmdrittels verglichen mit scheinoperierten Tieren. Als mögliche Erklärung postuliert MASESA ein grundsätzlich erhöhtes Erfordernis an propulsiver Aktivität vor einer Anastomose. Als weitere einflussnehmende Grösse wird eine erhöhte Nahrungsmittelbeladung des Darmes diskutiert. Colektomierte Ratten nehmen im Mittel 3o - 4o % mehr Nahrung auf (15).

Tatsächlich konnten MASESA & FORRESTER (1977) in Pair-feeding-Versuchen eine weniger starke relative Zunahme des Feuchtgewichts der seromuskulären Schicht feststellen, wenngleich zu scheinoperierten Tieren ein signifikanter Unterschied bleibt.

Insgesamt können wir mit unseren Befunden an den früh nachuntersuchten Tieren der Gruppen I und II die Ergebnisse der oben genannten Autoren bestätigen. Ein neues Bild bot sich uns jedoch bei der morphometrischen Aufarbeitung der nach 24 p.o. Wochen gewonnenen Präparate. Alle 4 morphometrischen Parameter hatten bei den colektomierten Tieren der Gruppe III gegenüber den bei den Gruppen I und II gemessenen Werten wieder abgenommen. Die Zotten waren dabei mit 297 µm nur noch um 2,95 bzw. 8,59 % länger als bei nicht- respektive scheinoperierten Kontrollen, die Muskelschicht jeweils knapp 5 % breiter als bei den Kontrolltieren, wohingegen die Werte der totalen Mucosabreite jetzt im Bereich der Kontrollwerte lagen. Die Krypten als eigentliches proliferatives Kompartiment der Darmmucosa zeig-

ten sich bei den colektomierten Tieren der Gruppe III sogar insgesamt etwas verkürzt im Vergleich mit entsprechenden Kontrollkollektiven. Inwieweit diese Regression der beobachteten Parameter über die Zeit im Rahmen eines langfristigen Anpassungsgeschehens interpretiert werden darf, bleibt zu diskutieren. Ein einfacher Vergleich mit in der Literatur beschriebenen Beobachtungen lässt sich dabei nicht ziehen, da Verlaufsbeobachtungen über einen unseren Beobachtungsintervallen entsprechenden Zeitraum nicht vorliegen.

WILLIAMSON et al. (33) allerdings berichtete 1980 über auch nach 36 p.o.Wochen noch erhöhte Zottenlängen bei unveränderter Kryptentiefe nach subtotaler Colektomie. Anzumerken bleibt hierbei, dass die oben insgesamt relativ geschlossen dargestellte Vorstellung über reaktive Vorgänge am Ileum nach ileorectaler Anastomose nicht ohne Widerspruch ist.

NESVETOV (18) beispielsweise berichtete 1972 über eine im Zeitverlauf zunehmende, sich nach proximal ausdehnende Zottenatrophie nach ileorectaler Anastomose am Hund. Der Zottenatrophie parallel geht in seinen Versuchen eine Abnahme der Schichtdicke der Gesamtmucosa. Eine Zottenatrophie konstatierten ebenfalls BECHI, ROMAGNOLI & CORTESINI 1981 (4) bei ihren Colektomiepatienten prä- und postoperative Biopsien vergleichend. 6 Monate nach ileorectaler Anastomose nahmen die Zottenlängen von im Mittel 444 auf 350 µm ab, ohne dass dieses Phänomen irgend eine Abhängigkeit bzw. signifikante Differenz bezüglich der Grunderkrankung zeigte. Die Gesamtmucosa stellte sich in dieser Studie jedoch durch glanduläre Hyperplasie verbreitert dar. Dies wiederum steht in Widerspruch zu den meisten im Tierversuch gemachten Beobachtungen, wo allermeist Alterationen der Zottenlängen bei wenig veränderter Kryptentiefe im Vordergrund stehen.

Bezüglich unseren am Rectumstumpf morphometrisch gemessenen Ergebnissen ist ein direkter Literaturvergleich nicht möglich, da über entsprechende Untersuchungen unseres Wissens bislang nicht berichtet wurde. Es lässt sich jedoch eine gewisse Parallelität zu den am Ileum erhobenen Befunden finden, wenngleich das Restrectum deutlich stärker akzentuierte reaktive Veränderungen auf die ileorectale Anastomose als das Ileum zeigt.

So findet sich die Mucosa des Restrectums 6 Wochen p.o. mit durchschnittlich 659 µm um 7o,28 bzw. 79,o8 % verbreitert gegenüber nicht- respektive scheinoperierten Tieren. Parallel dazu zeigen sich die Krypten der entsprechenden Kontrollkollektive verlängert. Die Kryptenlängen unserer schein- bzw. nichtoperierten Kontrolltiere lagen dabei mit 252 µm bzw. 267 µm im Bereich der in der Literatur angegebenen Normalwerte für Colonkrypten von im Mittel 274 µm (RAINEY et al. 1983 (23)).

Ähnlich wie am Ileum fand sich in unseren Versuchsreihen auch an der Rectumschleimhaut eine Rückläufigkeit der hyperplastischen Vorgänge über die Zeit. Kryptenlängen und in gleichem Masse die Breite der Gesamtmucosa verminderte sich innerhalb der Gruppe der colektomierten Tiere wieder bis zur 24. postoperativen Woche. Die Schichtdicke der Mucosa zeigte sich zu diesem Zeitpunkt mit 511 µm zwar noch um mehr als 3o % breiter als bei den Kontrollkollektiven, hatte aber seit der 6.p.o.Woche wieder um ca. 25 % abgenommen. Die Kryptenlängen verhielten sich dazu analog. Insgesamt aber blieb über den gesamten Beobachtungszeitraum eine Hyperplasie der Schleimhaut des Restrectums zu verzeichnen. Ob die beobachtete Hyperplasie der Rectumschleimhaut tatsächlich die resorptiven Kapazitäten birgt, die, wie von WOO & NYGAARD (35) 1978 postuliert, den im Vergleich höheren Wasser- und

Salzverlust der nach Ileostomie gesehen wird, verhindert, kann aufgrund der rein morphologischen Betrachtung nur vermutet werden.

Sehr ausgeprägt war die Reaktion der Muskelschicht des Restrectums auf die ileorectale Anastomose, die sich über den gesamten Verlauf auf ca. das Doppelte verbreitert zeigte. Die Muscularis scheint damit postanastomotisch deutlich stärkeren adaptativen Reizen ausgesetzt zu sein als die Muskelschicht des Ileums.

Um den Einfluss der ileorectalen Anastomose auf die proliferative Aktivität der Schleimhaut von Ileum und Restrectum zu untersuchen, wurden Autoradiogramme der entsprechenden Darmabschnitte angefertigt.

Exogen zugeführtes Tritium-Thymidin wird dabei ausschliesslich während der DNS-Synthesephase, der sogenannten S-Phase in die DNS eingebaut (OEHLERT & BÜCHNER, 1961 (2o)).
Markiert, d.h. im Autoradiogramm sichtbar gemacht wird damit Lokalisation und Anzahl der während der Tritium-Thymidin-Verfügungszeit sich in der S-Phase befindlichen Zellkerne. Durch einfaches Abzählen lässt sich nun der Markierungsindex als Verhältnis markierter, d.h. in der S-Phase sich befindlicher Zellkerne zur Gesamtzellzahl der Krypte bestimmen. Der Markierungsindex gilt, da auf die Krypte als proliferative Einheit der Darmmucosa bezogen, wie der Mitoseindex als Mass für die proliferative Aktivität eines Gewebes, als proliferativer Index (15).

Abhängig ist der Markierungsindex dabei zum einen von der relativen Zahl der proliferationsfähigen Zellen, der sogenannten "growth fraction".
In der Darmmucosa sind dies in der Regel die Zellen der basalen 2/3 der Lieberkühnschen Krypten (OEHLERT & BÜCHNER, 1961 (2o)).

Es finden sich hier hohe Aktivitäten der Thymidin-Kinase und anderer Enzyme der Nucleinsäuresynthese (WILLIAMSON 1978 (32)). Diese Zellager, deren Zellen die Fähigkeit zur Zellteilung erhalten haben, bezeichnete SCHAPER (26) bereits 1902 als "Indifferenzzonen".
Würden etwa Zellen aus dem nichtproliferativen Kompartiment, also G_o-Zellen in das proliferative Kompartiment "getriggert", so erhöhte sich die Anzahl DNS-synthetisierender Zellen, damit auch der Markierungsindex (6).
Zum anderen ist der Markierungsindex proportional zum Verhältnis der S-Phasen-Dauer zur Generationszeit. Je länger S-Phase und kürzer Generationszeit, desto höher der Markierungsindex.

Der Markierungsindex sollte dabei allerdings nicht unabhängig von der Gesamtzellzahl der Krypte gesehen werden, denn interessierender Parameter beim Studium des proliferativen Verhaltens eines Gewebes ist letztlich auch die Zellproduktionsrate, d.h. die Anzahl der pro Zeiteinheit neu gebildeten Zellen. (AL-MUKHTAR (2)). Setzt man Proportionalität zwischen der Anzahl der in der S-Phase sich befindlichen Zellen zur Zellproduktionsrate voraus, muss die Anzahl der neu gebildeten Zellen pro Zeiteinheit bei gleichem Markierungsindex proportional der Gesamtzellpopulation sein. Wir geben daher die Zellzahl pro Kryptenzellsäule zusätzlich zum Markierungsindex an.

Im terminalen Ileum unserer colektomierten Tiere war nach 6 p.o. Wochen sowohl der Markierungsindex mit 37,7 %, als auch die Zellzahl pro Kryptenzellsäule mit durchschnittlich 42,3 deutlich höher als bei den entsprechenden Kontrollkollektiven mit Markierungsindices von 29,3 bei nichtoperierten bzw. 29,93 % bei

scheinoperierten Tieren und entsprechenden Zellzahlen von 33,2 bzw. 32,8 pro Kryptenzellsäule. Die Werte unserer Kontrolltiere stimmen dabei gut mit den Befunden von HANSON & OSBORNE (11) überein, die 1971 bei scheinoperierten Ratten einen Markierungsindex von 28,7 % bei 32,4 Zellen pro Zellsäule bestimmten.

HANSON (12) fand 1972 nach Durchtrennung und Reanastomosierung des Dünndarms einen Markierungsindex von durchschnittlich 30,77 % bei 39 Zellen pro Kryptenzellsäule 3 cm proximal des Ileocoekalen-Übergangs.

Die morphometrisch sich darstellende Kryptenverlängerung nach ileorectaler Anastomose ist folglich durch Hyperplasie, also durch Erhöhung der Anzahl der Zellen bedingt. Wir können damit WOO & NYGAARD (35) bestätigen, die 28 Tage nach Colektomie mit ileorectaler Anastomose im Vergleich mit nicht- bzw. scheinoperierten Kontrollen signifikant höhere Kryptenzellzahlen vorfanden.
Nach 12 p.o. Wochen zeigt sich der durchschnittliche Markierungsindex mit 34,7 % bei einer Zellzahl von 39,5 pro Kryptenzellsäule zwar leicht rückläufig, liegt aber immer noch über den Werten der Kontrollkollektive. Wir können also sowohl nach 6 als auch 12 postoperativen Wochen eine gesteigerte proliferative Aktivität mit erhöhter Zellproduktion annehmen. Dies muss, falls die Zellmauserung an der Zottenspitze nicht im gleichen Ausmass ansteigt zur Hyperplasie der Mucosa führen, wie durch die morphometrischen Befunde bereits vorweggenommen.
Nach 24 p.o. Wochen ist der Markierungsindex mit 27,33 % wieder in den Bereich der Kontrollwerte abgefallen, bei erneut leicht reduzierten Kryptenzellzahlen.

Markierungsindex und Kryptenzellzahl als Mass für das proliferative Verhalten der Schleimhaut betrachtend,

zeigt die Mucosa des Restrectums nach ileorectaler Anastomose qualitativ ähnliche Veränderungen dieser Parameter im Zeitverlauf wie die Ileumschleimhaut.

Die colektomierten Tiere zeigten nach 6 respektive 12 p.o.Wochen mit Markierungsindices von 11,66 bzw. 11,34 % deutlich höhere Werte als die entsprechenden Kontrollkollektive. Noch eindrucksvoller imponierte die Zunahme der Kryptenzellzahlen um fast 5o % auf Werte von im Mittel 59,75 nach 6 bzw. 57,5 nach 12 p.o.Wochen. Markierungsindices und Kryptenzellzahlen der Rectummucosa unserer Kontrollkollektive stimmen dabei in etwa mit den in der Literatur für das Colon descendens angegebenen Werten überein (MASKENS 1976 (16), RIJKE, PLAISIER & LANGENDOEN 1979 (25), SUNTER,WRIGHT & APPLETON 1978 (28), RIJKE,GART & LANGENDOEN 1979 (24)).
Die bei unseren Kontrolltieren beobachtete relative Konstanz dieser Parameter über den Zeitverlauf wurde bereits 1976 von MASKENS (16) beschrieben.

Der im Vergleich zur Ileumschleimhaut grundsätzlich niedrigere Markierungsindex der Rectummucosa erklärt sich u.a. mit der längeren Generationszeit (cell cycle time) bei gleicher S-Phasen-Dauer im gesamten Colon. WIEBECKE et al. (3o) bestimmte 1969 an NMRI-Mäusen die mittlere Generationszeit im Ileum mit 12,2 h im Colon descendens mit 21,o h bei gleicher S-Phasendauer von 6,5 h in beiden Darmabschnitten. Die längere Generationszeit im Colon resultiert dabei aus einer längeren G_1-Phasen-Dauer.
Mc DERMOTT & ROUDNEW (17) berichteten 1976 über eine Generationszeit von 11,5 h am Rattenileum bei einer S-Phasen-Dauer von 6,4 h.
Eine Generationszeit von 5o,5 h bei einer S-Phasen-Dauer von 7,6 h des Colon descendens der Ratte wird

von RIJKE, PLAISIER & LANGENDOEN (25) 1979 beschrieben. Längere Generationszeit, d.h. grösserer zeitlicher Abstand zwischen 2 Zellteilungen heisst aber, dass pro Zeiteinheit weniger Zellen in die S-Phase eintreten, der Markierungsindex der "normalen" Colon-Schleimhaut muss folglich niedriger als der des "normalen"Ileums sein. Das kam auch in unseren Befunden zum Ausdruck. Zeigt in unseren Versuchsreihen der erhöhte Markierungsindex bei stark erhöhten Kryptenzellzahlen 6 und 12 Wochen p.o. eine Hyperproliferation der Rectummucosa nach ileorectaler Anastomose an, so fällt der Markierungsindex der colektomierten Tiere nach 24 p.o. Wochen wieder in den Normbereich ab, bei insgesamt noch deutlich erhöhter Zellzahl pro Kryptenzellsäule.
Ob das Wiedereinpendeln des Markierungsindex auf Normalwerte, Ausdruck eines rekonstitutionierten "steady-states" nach temporär gesteigerter proliferativer Aktivität ist, kann hier letztlich nicht geklärt werden.

5. ZUSAMMENFASSUNG

In eigenen Tierversuchen wurde an insgesamt 69 Wistarratten der Einfluss der Ileorectostomie auf Morphologie und zellkinetisches Verhalten des Ileums und des Restrectums mit den Methoden der einfachen histologischen Begutachtung, der Morphometrie sowie der quantitativen Autoradiographie untersucht. Die Relaparatomie der colektomierten Tiere und der Kontrolltiere zur Probenentnahme erfolgte in Gruppen nach 6, 12 und 24 Wochen, um Aussagen über den Verlauf der Veränderungen machen zu können. Die orientierende mikroskopische Untersuchung zeigte im Bereich der Ileumschleimhaut bei den colektomierten Tieren Zottenvergröberungen, sowie eine Uneinheitlichkeit der Zottenkonfigurationen innerhalb der einzelnen Schnitte. Weiter fiel eine im Zeitverlauf zunehmende relative Vermehrung der Becherzellen bezogen auf die Gesamtzellzahl sowohl in der Ileum- als auch in der Rectummucosa nach Colektomie auf.

Morphometrisch wurde an den zur Untersuchung gelangten Darmabschnitten die Kryptentiefe, die Breite der Muscularis propria, die Schichtdicke der Mucosa, sowie an der Ileumschleimhaut zusätzlich die mittlere Zottenlänge bestimmt. Am Ileum zeigte sich bei den colektomierten Tieren 6 und 12 Wochen p.o. eine Zottenverlängerung von ca. 2o % bei deutlich tieferen Krypten im Verhältnis zu den Kontrollkollektiven. Wir können damit die in der Literatur beschriebenen Beobachtungen bestätigen. Konsekutiv fand sich nach diesen p.o. Intervallen eine Zunahme der Schichtdicke der Gesamtmucosa bei einer mässiggradig verbreiterten Muscularis propria. Auffälligerweise lagen bei unseren Untersuchungen nach 24 p.o. Wochen alle 4 gemessenen Parameter wieder im Bereich oder sogar leicht unter den an Kontrolltieren gemessenen Werten.

Die Rectumschleimhaut zeigte bei allen colektomierten Tieren eine deutliche Hyperplasie mit einer Verbreiterung der Mucosa bei verlängerten Krypten, die sich besonders 6 und 12 Wochen p.o. darstellt, nach 24 p.o. Wochen in unseren Versuchsreihen wieder insgesamt rückläufig erscheint. Die Muscularis propria des Restrectums stellte sich dagegen über die gesamte Versuchsdauer konstant auf ca. das Doppelte verbreitert dar.

Darüber hinaus wurde mit Hilfe der quantitativen Autoradiographie der Markierungsindex, als Mass der proliferativen Aktivität der Darmschleimhaut ermittelt. Sowohl im Bereich der Ileum- als auch im Bereich der Rectummucosa zeigten erhöhte Markierungsindices nach 6 und 12 p.o. Wochen eine Hyperproliferation des Schleimhautgewebes an. Die Zunahme der entsprechenden mittleren Kryptenzellzahlen zusätzlich in Betracht ziehend, kann eine gesteigerte Zellproduktionsrate, d.h. eine absolut erhöhte Anzahl der pro Zeiteinheit neu produzierten Darmepithelien 6 und 12 Wochen p.o. festgestellt werden. 24 Wochen p.o. waren die Markierungsindices wieder in den Normbereich abgefallen. Es kommt in unseren Versuchsreihen also zu einer temporären Steigerung der proliferativen Aktivität nach Ileorectostomie, die im längerfristigen postoperativen Verlauf sich auf ein neues Gleichgewicht einzupendeln scheint.

6. LITERATURVERZEICHNIS

1. AMLACHER, E.: Autoradiographie in Histologie und Cytologie. Thiemeverlag Stuttgart 1974

2. AL-MUKHTAR,M.Y.T., J.M.POLAK, S.R.BLOOM and N.A.WRIGHT The search for appropriate measurements of proliferative and morphological status in studies on intestinal adaptation. In Robinson JWL, Dowling RH,Riecken R-O eds.Mechanisms of Intestinal Adaptation Lancaster:MTP Press Ltd, 1982: 3-28

3. AYLETT,S.O.: Ileorectal anastomosis: review 1952-1968. Proc R Soc Med. 1971. 64, 967 - 971

4. BECHI,P., P.ROMAGNOLI & C. CORTESINI: Ileal mucosal morphology after total colectomy in man. Histopathology 1981, 5, 667 - 678

5. BUCHHOLTZ,TH.W.,D. MALAMUD, J.S.ROSS and R.A.MALT Onset of cell proliferation in the shortened gut : Growth after subtotal colectomy. Surgery 1976, 8o, 6o1 - 6o7

6. BÜRKLE V., G.BÜRKLE, R.ZIELKE. Gewebsspezifität der Bleomycinwirkung - Autoradiographische Untersuchungen. Onkologie 5, 1982, 15o - 157

7. CHANG W.W.L.: Renewal of the epithelium in the descending colon of the mouse, III. Diurnal variation in the proliferative activity of epithelial cells. Am J.Anat 131, 1971, 111 - 12o

8. COLE, J.W., A.Mc KALEN, J.POWELL:
The role of ileal contents in the spontaneous regression of rectal adenomas.
Dis.Colon Rectum 4 , 1961, 413 -418

9. DICKERSON,R.E., H.B.GRAY, G.P.HAIGHT:
Prinzipien der Chemie, W. de Gruyter, Berlin 1978

1o.GAHAN P.B.: Autoradiography for biologists
Academic press.
London und New York. 1972

11.HANSON W.R., J.W.OSBORNE:
Epithelial cell kinetics in the small intestine of the rat 6o days after resection of 7o per cent of the Ileum and jejunum.
Gastroenterology. 6o, 1971, 1o87-1o97.

12. HANSON W.R., J.W.OSBORNE and J.G.SHARP:
Compensation by the residual intestine after intestinal resection in the rat.
I.Influence of amount of tissue removed.
Gastroenterology 72. 692-7oo. 1977.

13. HUBBARD T.B.: Familial polyposis of the colon, the fate of the retained rectum after colectomy in children.
Am.Surg. 23. 577 , 1957.

14. LOCALIO S.A.: Spontaneous disappearance of rectal polyps following subtotal colectomy and ileoproctostomy for polyposis of the colon.
Am.J.Surg. 1o3, 81-82, 1962.

15. MASESA P.C. and J.M.FORRESTER:
Consequences of partial and subtotal colectomy in the rat. Gut, 18
37 - 44, 1977.

16. MASKENS A.P.: Histogenesis and growth pattern of 1,2 dimethylhydrazine-induced rat colon adenocarcinoma. Cancer Res. 36, 1585-1592, 1976.

17. Mc DERMOTT F.T. and B.ROUDNEW: Ileal crypt cell population kinetics after 4o % small bowel resection. Gastroenterology 7o. 7o7 - 711 , 1976.

18. NESVETOV A.M., R.I.BOKERIIA, G.V.KAKIDZE: Morphologic transformation of the ileum following total colectomy (an experimental study), Arkh Patol, 34. 46 - 51, 1972

19. NUNDY S., D.MALAMUD, H.OBERTOP, J.SCZERBAN,R.A.MALT: Onset of cell proliferation in the shortened gut. Colonic Hyperplasia after ileal resection. Gastroenterology, 72, 263-266, 1977.

2o. OEHLERT W., T.BÜCHNER: Mechanismus und zeitlicher Ablauf der physiologischen Regeneration im mehrschichtigen Plattenepithel und in der Schleimhaut des Magen-Darm-Traktes der weissen Maus. Beitr.pathol.Anat. 125, 374-4o2.1961.

21. OSCARSON J.E.A., H.F.VEEN, J.S.ROSS, R.A.MALT: Ileal resection potentiates 1,2 -dimethylhydrazine-induced colonic carcinogenesis. Ann.Surg., 189, 5o3-5o8, 1979.

22. PARIS J.: L'évolution anatomique du rectum restant après colectomie pour recto-colite ulcéro-hémorragique. Arch.Fr.MalApp.Dig.63, 555-572,1974.

23. RAINEY J.B., P.W.DAVIES, J.B.BRISTOL, R.C.N.WILLIAMSON: Adaptation and carcinogenesis in defunctioned rat colon: Divergent effects of faces and bile acids. Br.J.Cancer, 48, 477-484, 1983.

24. RIJKE R.P.C., R.GART, and N.J.LANGENDOEN:
Epithelial cell kinetics in the descending colon of the rat. II.The effect of experimental bypass.
Virchows Arch.B.Cell.Path.31.
23 - 3o. 1979.

25. RIJKE R.P.C., H.M.PLAISIER, and N.J.LANGENDOEN:
Epithelial cell kinetics in the descending colon of the rat.
Virchows Arch.B.Cell Path.
3o. 85 - 94. 1979.

26. SCHAPER A.: im 2o.
Roux' Arch.Entw.mech.14, 3o7.19o2

27. SHEPHERD J.A.: Familial polyposis of the colon with spezial reference to regression of rectal polyposis after subtotal colectomy.
Br.J.Surg., 58. 85 - 91. 1971.

28. SUNTER J.P., N.A.WRIGHT, and D.R.APPLETON:
Cell population kinetics in the epithelium of the colon of the male rat.
Virchows Arch.B.Cell Path. 26.
275 - 287. 1978.

29. WATTS J.MCK and HUGHES E.S.R.:
Ileorectal anastomosis for ulcerative colitis, in: Advance abstracts of the fourth world congress of gastroenterology, Copenhagen.

3o. WIEBECKE B., R.HEYBOWITZ, U.LÖHRS und M.EDER:
Der Einfluss des Hungers auf die Proliferationskinetik der Dünn- und Dickdarmschleimhaut der Maus.
Virchows Arch. B.Zellpath. 4.
164-175. 1969.

31. WERNER B., K.de HEER, H.MITSCHKE, A.KNIPPER, P.THORAN, and K.DAHM: Experimental carcinogenesis in the resected colon of the rat. Z.Krebsforsch. 89.
53 - 6o. 1977.

32. WILLIAMSON, R.C.N.: Intestinal adaptation. Structural, functional and cytokinetic changes. N.Engl. J.Med. 298. 1393 - 1402. 1978.

33. WILLIAMSON R.C.N., F.L.R.BAUER, O.P.TERPSTRA, J.S.ROSS and R.A.MALT: Contrasting effects of subtotal enteric bypass, enterectomy and colectomy on azoxymethane - induced intestinal carcinogenesis. Cancer Res. 40. 538-543. 1980.

34. WILLIAMSON,R.C.N., P.W.DAVIES, J.B.BRISTOL and M.WELLS: Intestinal adaptation and experimental carcinogenesis after partial colectomy. Gut, 23, 316 - 325, 1982.

35. WOO, Z.H. & K.NYGAARD: Small-bowel adaptation after colectomy in rats. Scand.J. Gastroent. 13. 903-910. 1978

36. WRIGHT, H.K.: The functional consequences of colectomy. Am.J.Surg. 130. 532 - 534, 1975.

37. WRIGHT, H.K., T.POSKITT, J.C.CLEVELAND and T.HERSKOVIC: The effect of total colectomy on morphology and absorptive capacity of ileum in the rat. J.Surg.Res.9. 301 - 304, 1969.

38.WRIGHT, H.K., G.W.PASCHAL, D.PASSERI and M.D.TILSON: Effect of salt loading on the ileum after colectomy in the rat. In Robinson JWL, Dowling RH, Riecken R-O eds Mechanisms of Intestinal Adaptation Lancaster: MTP Press Ltd, 1982. 543 - 547.

Herrn Professor Dr.W.Heitland danke ich für die Stellung des Themas und die freundliche Unterstützung bei der Bearbeitung des Stoffes.

7. L E B E N S L A U F

Am 23.März 196o wurde ich, Karl Martin Breitfelder, als Sohn von Karl und Rosemarie Breitfelder, geborene Molt, in Stuttgart geboren.

Nach der Grundschule besuchte ich von 197o an das Fanny-Leicht-Gymnasium in Stuttgart-Vaihingen, wo ich 1979 das Abitur bestand.

Seit dem Wintersemester 1979 studierte ich an der Universität Tübingen Medizin.

1981 legte ich das Physikum, 1983 den 1. und 1985 den 2.Teil des medizinischen Staatsexamens ab.

Vom Wintersemester 1985 leistete ich das Praktische Jahr am Katharinenhospital Stuttgart, sowie an der Orthopädischen Universitätsklinik Tübingen ab.

Am 12.11.1986 legte ich den 3.Teil der ärztlichen Prüfung ab.

Druck: Zeeb-Druck, Tübingen 7 (Hagelloch)